Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Haut- und
Geschlechtskrankheiten der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Prof. Dr. Günter Stüttgen

ZUR BEEINFLUSSUNG DES SOGENANNTEN "FLUSH" NACH NIKOTINSÄUREPRÄPARATEN DURCH ACETYLSALICYLSÄURE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karl Credner
Laage/Mecklbg.

1976

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Haut- und
Geschlechtskrankheiten der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Prof. Dr. Günter Stüttgen

ZUR BEEINFLUSSUNG DES SOGENANNTEN "FLUSH" NACH NIKOTINSÄUREPRÄPARATEN DURCH ACETYLSALICYLSÄURE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karl Credner
Laage/Mecklbg.

Referent: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Kewitz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17. 12. 1976

Druck: Zentrale Universitätsdruckerei, V a A 4

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	Einleitung	I
B	Mediatoren des Flush	3
C	Eigene Untersuchungen und Methodik	I0
D	Übersichtstabellen und graphische Darstellung	I4
E	Auswertung der gefundenen Ergebnisse	20
F	Diskussion	24
G	Zusammenfassung	28
H	Literaturverzeichnis	29

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I. EINLEITUNG

Bei oraler Gabe von Nikotinsäurepräparaten, wie auch nach intravenöser Injektion dieser Wirkstoffgruppen, entwickelt sich bei der Mehrzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Dosis ein Erythem, welches vornehmlich im Gesicht, in der Brustgegend und an beiden Oberarmen und Oberschenkeln lokalisiert ist.

Zugleich mit diesem Erythem tritt eine Hitzewallung auf, die unter verschiedenen Sensationen mit Brennen und Kribbeln verbunden ist. Man bezeichnet diese Symptome mit dem englischen Wort " Flush ", was im Deutschen soviel wie auflodern oder blitzen bedeutet.

Dieser Flush stellt sich nach oraler Applikation von Nikotinsäure innerhalb einer halben Stunde ein.
Die Dauer der Rötung beträgt ca. 10 - 30 Minuten.

Bei intravenöser Applikation von Nikotinsäurepräparaten ist kurzfristig, in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Infusion, das bedeutet also von dem Spiegel im Blutserum, ein solcher Flush zu erzeugen.

Auch bei lokaler Applikation von Nikotinsäurepräparaten, die durch Veresterung hautpermeabel gemacht worden sind, zeigt sich in der gefäßführenden Hautschicht, daß nach Spaltung des Esters Nikotinsäure in der Lage ist, einen Flush über eine Gefäßerweiterung und einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität zu erzeugen.

Dieses äußert sich einmal in einer Rötung im Bereich des aufgetragenen Nikotinsäureesters, zum anderen in einer erhöhten Bereitschaft zur urticariellen Reaktion auf verschiedenartige Traumatisierungen.

Das Auftreten eines solchen Flush Syndroms ist sicherlich ein individuelles Ereignis, da bei einer Reihe von Patienten kein Flush zu erzeugen ist.
Zu erwähnen ist in dieser Hinsicht besonders der Kreis der Atopiker, also Patienten, die neben einer diffusen Neurodermitis eine Neigung zu Heuschnupfen und Asthma besitzen.
Unabhängig von solchen Stigmata zeigen die Atopiker eine verminderte Neigung zur Vasodilatation, ein Phänomen, das allgemein mit einer gewissen Schwäche der Beta Rezeptoren erklärt wird.

II. MEDIATOREN DES FLUSH

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, einen endogenen Wirkstoff zu isolieren, der für den Flush verantwortlich gemacht werden kann.

Die frühere Ansicht, daß Histamin der hauptsächliche, wenn nicht der einzige Mediator der anaphylaktischen Reaktion ist, ist besonders durch die Zunahme der entgegenstehenden Befunde, die durch Rocha E Silva zusammengefaßt wurden, in Frage gestellt.
So berichtete Code, daß der Histaminspiegel von im anhaltenden Schockzustand gestorbenen Hunden normal war. Ebenfalls fanden Rogala und Mitarb., daß beim Kaninchen im Histamischock eine Flüssigkeitsverschiebung vom Intra- in den Extrazellulärraum stattfindet, während bei der Anaphylaxie Flüssigkeit vom Extrazellulärraum in die Zellen wandert. Hinzugefügt werden können Befunde, nach denen Antihistaminika nur teilweise in der Lage sind, den anhaltenden Schock und die mehr chronischen Symptome, die während einer Anaphylaxie auftreten, zu verhindern.

Es zeigte sich auch sowohl bei der Analyse im Blut, als auch im Gewebe, daß weder Serotonin noch Histamin für einen Flush in Frage kommen.
Auch nervöse Transmitter, wie Acetylcholin wurden ausgeschlossen.
Erst in letzter Zeit, das heißt in den letzten IO Jahren haben sich als mögliche Mediatoren die Prosta-

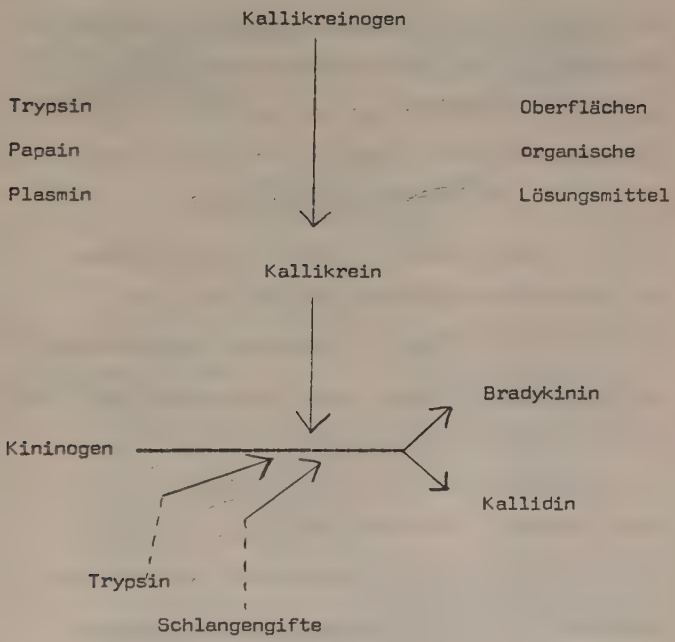
glandine und die Kinine in den Vordergrund geschoben, wobei die Kinine als histaminartig wirkende Substanzen besondere Aufmerksamkeit gefunden haben.

Kinine sind an Plasmaproteine gebundene Peptide. Es ist bekannt, daß sie Hypotension, Erregung (Kontraktion) isolierter glattmuskulärer Organe, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, vor allem der Venolen, in zweiter Linie der Kapillaren, Schmerzerzeugung bei Kontakt mit bestimmten Nervenfasern, (pain-producing-substance), und Bronchoconstriction beim Meerschweinchen als pharmakologische Eigenschaften haben.

Hauptvertreter der Kinine sind Kallidin, ein Dekapeptid, und Bradykinin, ein unverzweigtes Nonapeptid, ferner Harnkinin, Neurokinin und Kolostrokinin.
Die Aktivierung der inaktiven Vorstufe, das heißt, die Freisetzung von Kininogenen aus der Plasmaproteinbindung ist über verschiedene Mechanismen möglich. Bekannt ist, daß durch die Proteasenaktivität des Kallikreins das Bradykinin aus Alpha - Globulinen freigesetzt wird.

Aktivierung der Plasmakinine Bradykinin und Kallidin

(modifiziert nach Habermann)



Vom pharmakoanalytischen her sind die Kinine deswegen so gut zu untersuchen, da sie nicht auf Antihistamine ansprechen, und von dieser Eigenschaft her leicht eine Differenzierung von einer Histaminwirkung aus der Analyse der Medikamentenwirkung gemacht werden kann.

Die Gruppe der Prostaglandine ist zu vielgestaltig, als daß man von einem Prostaglandin sprechen könnte. Es ist bekannt, daß bestimmte Prostaglandine, wie das PGFE I ein Wirkstoff ist, der ebenfalls in die Gruppe der Vasodilatoren gehört, und der für einen Flush verantwortlich gemacht werden könnte.

Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, daß die Kinine und auch die Prostaglandine durch die Gruppe der Antiphlogistika in ihrer Wirkung gehemmt werden können.

Zwar wird sowohl durch Acetylsalicylsäure, als auch durch Indometacin und Butazolidin die Bildung von Kininen gehemmt, so daß der antiphlogistische Effekt dieser Substanzen mit der Beeinflussung der Bildung solcher Wirkstoffgruppen in Korrelation gebracht wird.

Betrachtet man sich die Veränderungen der peripheren Durchblutung beim Menschen unter dem Einfluß von Nikotinsäure, so gibt das folgende Bild einen gewissen Hinweis über die Veränderungen der verschiedenen Gefäße der terminalen Strombahn in der menschlichen Haut.
Diese Untersuchungen wurden mit der Kapillarmikroskopie, mit der Messung der Wärmeabgabe, der Erfassung der

Durchblutung mit Hilfe der Pletysmographie und Rheographie und schließlich mittels Isotopenverfahren erstellt.

Morphologisch	Funktionell
Kapillaren:	
Vermehrte Kontrastierung passive Streckung ggf. Erweiterung des venösen Schenkels	Erhöhte Durchströmungsgeschwindigkeit bei konstantem Volumen
	Steigerung der Gefäßwandpermeabilität
Venolen:	
Erweiterung des oberflächlichen Plexus	Erhöhte Durchblutung bei Erweiterung der Arteriolen der Haut

ERYTHEM

Erhöhte Durchblutung der tieferen Gewebsschichten (Muskulatur)

Blutverlagerung aus:
- Bauchraum
- Haut - Subcutis
- Haut (variabel)

Einige Untersuchungen zeigten, daß die lokale Wirkung von Nikotinsäurebenzylester an der Haut durch orale Gaben von Acetylsalicylsäure wesentlich im Sinne einer Hemmung zu beeinflussen ist.
Diese Untersuchungen bezogen sich vornehmlich auf den urticariellen Dermographismus, der experimentell in mit Nikotinsäurebenzylester vorbehandeltem Hautareal mit ziehendem Druck und mit einer Gewichtsauflage von 250g zu provozieren war. (Winkelmann,Beydoun)

Vom therapeutischen her ist der Flush nicht ohne weiteres mit der erwünschten Wirkung in Beziehung zu bringen, wenn man das Spektrum der Nikotinsäurewirkungen zu diesem Flush in Beziehung setzt.
Man hat aber zumindest den empirischen Hinweis, daß man die Nikotinsäure in einer solchen Dosis verabreicht hat, daß bei dem Patienten eine der gewünschten Wirkungen,die vermehrte Durchblutung der terminalen Strombahn erzielt werden kann.

Unter diesem Gesichtspunkt schien es eine lohnenswerte Untersuchung zu sein, ob durch einen Blocker der Kinin und Prostaglandinbildung, nämlich der Acetylsalicylsäure, der nach oraler Gabe von Nikotinsäure hervorgerufene Flush zu hemmen oder zumindest in seiner Intensität zu dämpfen ist.

Abgesehen davon sollte durch diese Untersuchungsserie nochmals Sicherheit darüber gewonnen werden, ob in der Tat die Beeinflussung des peripheren Kreislaufs durch Acetylsalicylsäure im Sinne einer Hemmung des

Kininsystems unterstützt werden kann.

Faßt man die bisherigen Kenntnisse über Nikotinsäurepräparate und über den Flush zusammen, so kann zunächst festgestellt werden, daß vom Gesichtspunkt des Gefäßplexus eine Vermehrung des Blutvolumens in der terminalen Strombahn erzielt wird. Diese Mehrdurchblutung der Haut braucht nicht auf Kosten innerer Organe zu erfolgen, sondern kann sich durch Verlagerung der Blutspeicher innerhalb der verschiedenen Venennetze in der Form verändern, daß die tieferen Venennetze ihr Blut zu den oberen Venennetzen abfließen lassen.
Derartige Verteilungen sind strömungsdynamisch möglich.

Die Lokalisation des Flush auf Gesicht, auf die oberen Extremitäten und auf die Oberschenkel zeigt eine Bindung an Regulationen der Durchblutung, die möglicherweise mit dem zentralen Nervensystem in Beziehung gebracht werden kann.

Im Übrigen ist bekannt, daß die Neigung zur Vasodilatation in Richtung cranial nach caudal abnimmt und eine entsprechende Verminderung der Vasodilatation ist auch beim Phänomen des Flush an den Armen und Beinen in der gleichen Richtung feststellbar.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND METHODIK

Auf den dermatologischen Stationen des Rudolf - Virchow - Krankenhauses in Berlin wurde bei einer Reihe von Patienten mit dem Nikotinsäurepräparat Complamin (generic name: Xantinol-nicotinate), welches sich durch einen besonders intensiven Flush auszeichnet, ein Flush provoziert.

Complamin stand in den Dosierungen I50mg und 300mg pro Dragee zur Verfügung.

Als Acetylsalicylsäurehaltiges Präparat stand neben Aspirin und Colfarit Apyron zur Verfügung, welches neben der Acetylsalicylsäure noch Magnesiumoxid enthält, um die Magenverträglichkeit zu verbessern. Eine Tablette Apyron enthält etwa 0,25gr Acetylsalicylsäure.

Es wurden nur solche Patienten in den Versuch mit einbezogen, bei denen auf Grund des Krankheitsbildes durchblutungsfördernde Substanzen indiziert waren und einen therapeutischen Zweck erfüllten.
Da der Flush von einem Teil der Patienten erfahrungsgemäß als unangenehm empfunden wird, haben wir die Patienten vor der Einnahme von Complamin über einen möglichen Flush aufgeklärt und über die Unschädlichkeit dieser Erscheinungen unterrichtet.

Das Ziel der Untersuchungen war es, herauszufinden, ob die in der Literatur angegebene Hemmung des Flush

durch Acetylsalicylsäure als Zufallsbefund gewertet werden muß, oder ob man mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß die Gabe von, in diesem Falle Apyron die Ursache für die Dämpfung des Flush Syndroms ist.

Als Grundlage für eine entsprechende Versuchsreihe wurden folgende Dosierungsrichtlinien gewählt.

3 Tage : 3 mal 2 Tbl Complamin / die

3 Tage : Einnahmepause

3 Tage : 3 mal 2 Tbl Complamin
3 mal 2 Tbl Apyron
/ die

3 Tage : Einnahmepause

3 Tage : 3 mal 2 Tbl Complamin / die

Die Einnahme der Medikamente erfolgte stets nach den Mahlzeiten.
Es wurde auch darauf geachtet, daß die Patienten die kombinierten Complamin - Apyron Gaben stets zusammen einnahmen.

Der Flush wurde in seiner Intensität in drei Stärkegrade eingeteilt, die dem optischen Eindruck und den Angaben der Patienten entsprachen.

schwacher Flush = +

im wesentlichen nur sensitive Empfindungen wie Prickeln und Hitzewallungen.

mittlerer Flush = ++

Rötung an den Prädilektionsstellen und sensitive Empfindungen.

starker Flush = +++

intensive großflächige Reaktion mit unangenehmen sensiblen Empfindungen wie Juckreiz und aufsteigende Hitze.

Für die statistische Auswertung wurden die Kreuze als jeweils ein bis drei Punkte bezeichnet.
Bei der Aussage schwacher Flush, mußte man sich mehr auf die Angaben der Patienten verlassen, da der Flush sich bei diesem Stärkegrad ohne sichtbare Rötung, sondern, wie oben beschrieben, nur durch sensitive Empfindungen bemerkbar machte.

Die stärkeren Grade des Flush Syndroms konnten objektiver bewertet werden, da der Flush hier deutlich sichtbar war, und er in seiner Intensität und Aus-

dehnung von mehreren Beobachtern gleichzeitig registriert wurde.

Als Beobachter wurden neben dem Autor dieser Arbeit eine Schwester und zwei Stationsärzte ausgewählt.

Die Patienten, die schon nach den ersten Complamin Gaben keinen Flush bekamen, konnten für den weiteren Verlauf der Versuchsreihe nicht mehr verwertet werden.

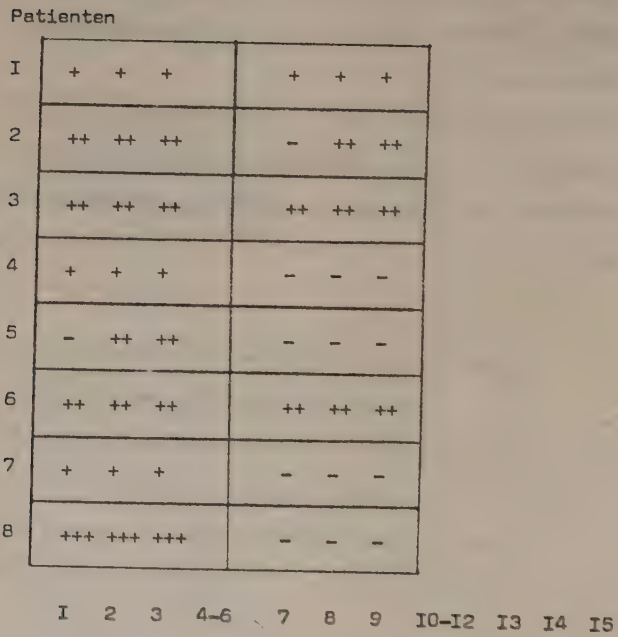
Die Pausen zwischen den einzelnen Complamin Gaben und den Complamin - Apyron Gaben wurden eingelegt, damit nicht eine eventuelle Adaptierung oder Gewöhnung an Complamin als Grund für eine mögliche Hemmung oder einer Dämpfung des Flush Syndroms angesehen werden kann.
Außerdem ist bekannt, daß es zu einer Wirkungsminderung in Hinsicht auf den Flush nach mehrfacher Applikation von Complamin in kurzen Zeitabständen kommen kann.

IV. ÜBERSICHTSTABELLEN UND GRAPHISCHE DARSTELLUNG

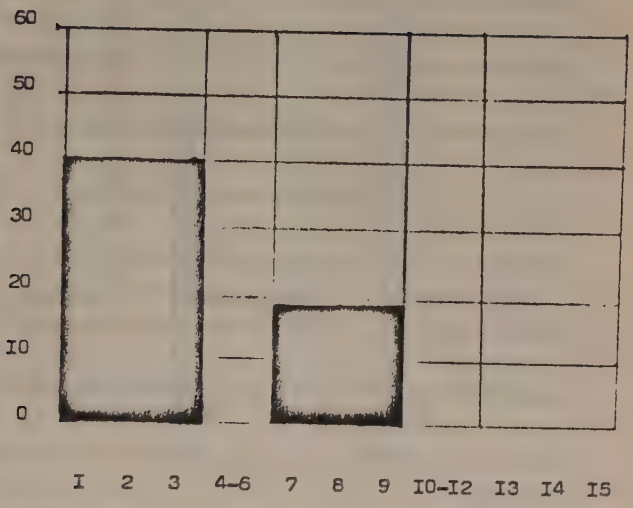
Erste Gruppe

8 Patienten: 5 Männer
3 Frauen

Durchschnittsalter: 68 Jahre



Anzahl der Punkte



Zweite Gruppe

I4 Patienten: 5 Männer
9 Frauen

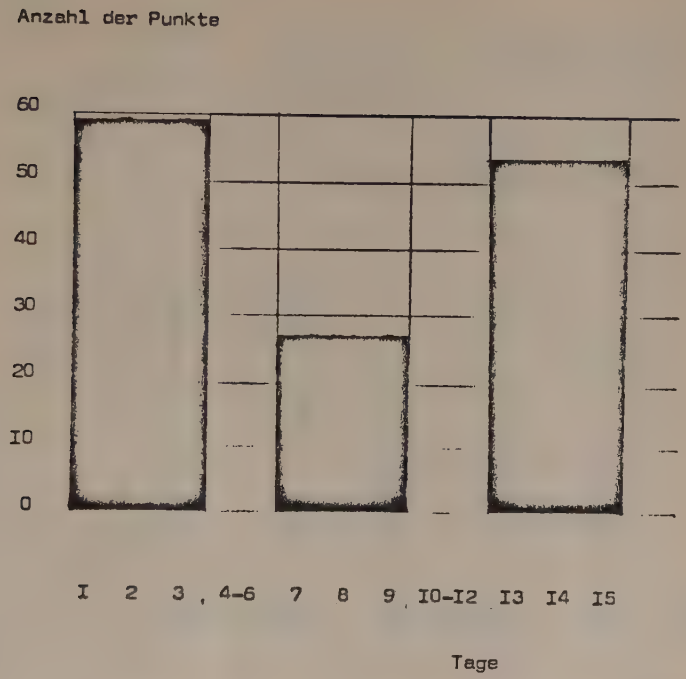
Durchschnittsalter: 65 Jahre

Patienten

I	+++	+++	+++	+	+	+				+++	+++	+++
2	++	++	++	+	+	+				++	++	++
3	+	+	+	-	-	-				-	-	-
4	++	++	++	+	+	+				++	++	++
5	-	-	++	-	+	-				-	-	-
6	++	++	++	-	+	-				-	-	-
7	+	+	+	-	-	-				+	+	+
8	++	++	++	+	+	+				++	++	++
9	+	+	+	-	-	-				-	-	-
I0	+	+	+	-	+	+				+	+	+
II	+	+	+	+	+	+				+	+	+
I2	+	+	+	+	+	+				+	+	+
I3	+	+	+	+	+	+				+	+	+
I4	+	+	+	-	+	+				+	+	+

I 2 3 4-6 7 8 9 I0-I2 I3 I4 I5

Tage

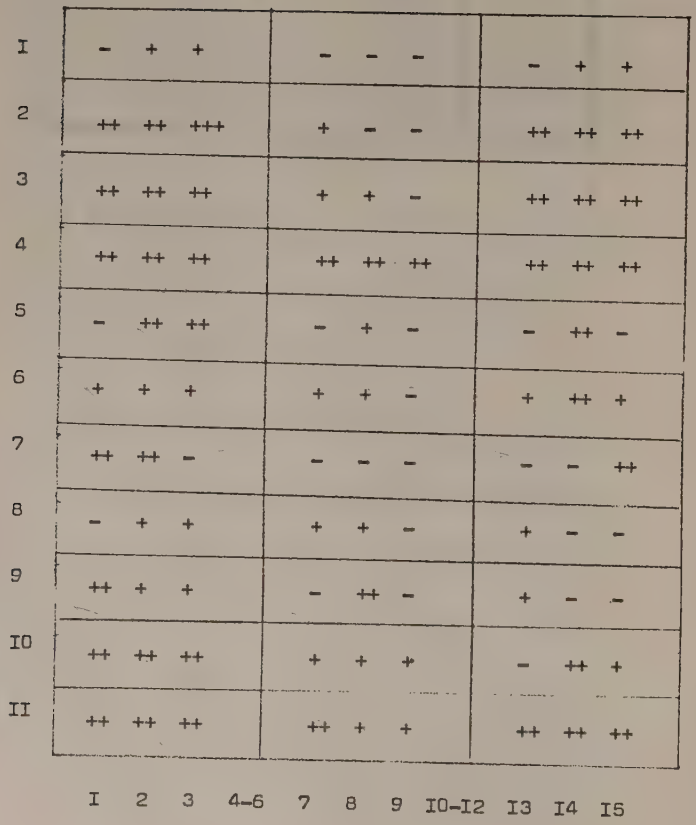

Anzahl der Punkte
60
50
40
30
20
I0
0
I 2 3 4-6 7 8 9 I0-I2 I3 I4 I5
Tage

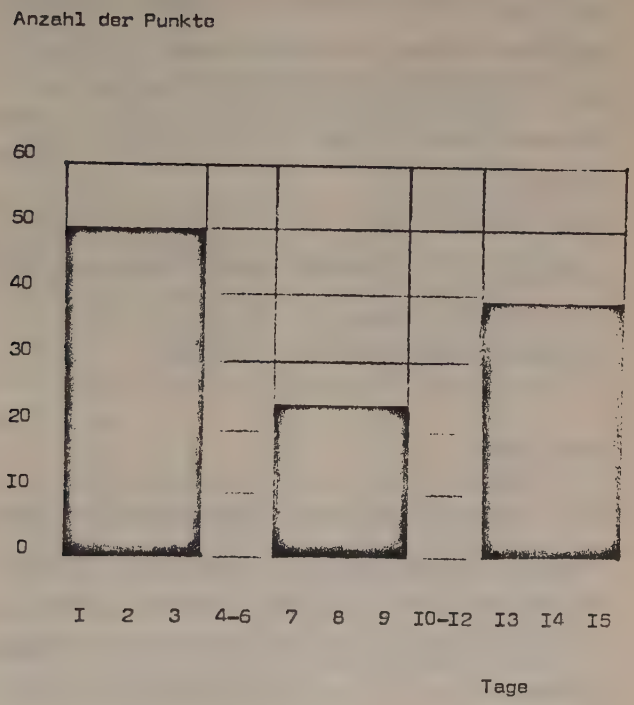
Dritte Gruppe

II Patienten: I Mann
IO Frauen

Durchschnittsalter: 67 Jahre

Patienten




Anzahl der Punkte
60
50
40
30
20
I0
0
I 2 3 4–6 7 8 9 I0–I2 I3 I4 I5
Tage

V. AUSWERTUNG DER GEFUNDENEN ERGEBNISSE

Zunächst sei vorausgeschickt, daß von 40 Patienten, die 3 mal 2 Tabletten Complamin zu I50mg pro Dragee verabreicht bekamen, I8 Patienten schon bei den ersten Gaben des Medikamentes keinen Flush aufwiesen. Das entsprechen etwa 45%, die für den weiteren Verlauf ausfielen.
Von I9 Patienten, die 3 mal 2 Tabletten Complamin zu 300mg pro Dragee bekamen, hatten 7 Patienten keinen Flush. Das entsprechen etwa 37%, die auch für den weiteren Verlauf des Versuchs ausfielen.

Erste Gruppe

Bei den Patienten der ersten Gruppe konnte die letzte Phase der Versuchsreihe wegen vorzeitiger Entlassung aus dem Krankenhaus nicht mehr durchgeführt werden. Trotzdem sind die hier erhaltenen Ergebnisse durchaus erwähnenswert und im Sinne der Thematik dieser Arbeit informativ.

Es zeigte sich in der zweiten Phase des Versuchs eine deutliche Abnahme der Intensität des Flush bei 5 Patienten. Bei 4 Patienten zeigte sich sogar eine totale Aufhebung des Flush Syndroms.

In unserem Punktesystem sieht das Ergebnis dann so aus, daß in den ersten drei Tagen 40 Punkte zusammenkommen, während in den drei Tagen nach der Einnahmepause nur noch I9 Punkte erreicht werden.

In Prozenten ausgedrückt erreicht die Punktezahl der zweiten Phase nur noch 48% der ersten Phase.

Zweite Gruppe

Bei den Patienten der zweiten Gruppe kam es bei acht Patienten zu einer deutlichen Abnahme der Flush Intensität in der kombinierten Complamin - Apyron Phase. Bei drei Patienten, die in der ersten Phase einen Flush schwachen Grades aufwiesen, kam es in der zweiten Phase zu einer totalen Flush Aufhebung. Drei Patienten wiesen sowohl in der ersten, als auch in der zweiten und dritten Phase einen Flush gleicher Intensität auf.

Bei neun Patienten kam es in der dritten Phase des Versuchs zu dem Auftreten eines Flush Syndoms, der in seiner Intensität wieder dem der ersten Phase entsprach. Ein Patient, der in der zweiten Phase eine Aufhebung des Flush Syndroms aufwies, hatte auch in der dritten Phase keinen Flush.

Ein Patient, der noch in der zweiten Phase am zweiten Tage einen Flush schwachen Grades aufwies, hatte in der dritten Phase keinen Flush mehr.

Wertet man auch diese Gruppe nach unserem Punktesystem aus, so erhält man in der ersten Phase dieAnzahl von 59 Punkten, in der zweiten Phase die Anzahl von 27 Punkten, und in der dritten Phase die Anzahl von 54 Punkten.

Setzt man die 59 Punkte der ersten Phase als 100%,

so erreicht die Punktezahl in der zweiten Phase nur noch einen Prozentsatz von 44%.
Die 54 Punkte, die in der dritten Phase erreicht werden entsprechen dann einem Prozentsatz von 92%.

Dritte Gruppe

Die Patienten der dritten Gruppe sind die, die Complamin auch in der Dosierung von 3 mal 2 Tabletten zu 300mg pro Dragee verabreicht bekamen. Die in der zweiten Phase hinzugefügte Dosis der Acetylsalicylsäure ist jedoch die gleich geblieben.

Es kam in der zweiten Phase bei sieben von elf Patienten zu einer deutlichen Abnahme der Flush Intensität. In der dritten Phase kam es bei sechs von diesen sieben Patienten wieder zu einer deutlichen Zunahme der Flush Intensität.
Bei einem Patienten kam es in der dritten Phase zu einer noch geringeren Flush Intensität als in der ersten Phase.
Zwei Patienten wiesen sowohl in der ersten als auch in der zweiten und dritten Phase die gleich Flush Intensität auf.
Bei zwei Patienten kam es in der zweiten Phase zu einer totalen Aufhebung des Flush Syndroms, um dann in der dritten Phase ungefähr das gleich Bild wie in der ersten Phase zu bieten.
Nach unserem Punktesystem ergeben sich für die drei

ersten Tage 50 Punkte, für die nächste 23 Punkte, und für die letzte Phase 39 Punkte.
Setzt man die 50 Punkte der ersten Phase wieder als 100%, so erreicht die Punktezahl der zweiten Phase einen Prozentsatz von 46%, während die dritte Phase dann wieder auf 78% kommt.

Diskussion

Es sollte untersucht werden, inwieweit Acetylsalicylsäure in der Lage ist, einen durch Xantinol - nicotinat hervorgerufenen Flush beim Menschen zu beeinflussen.

Ferner interessierte es, ob Acetylsalicylsäure in der Lage ist, den peripheren Kreislauf im Sinne einer Hemmung von Mediatoren bzw. deren Entwicklung, zu unterstützen.

Die von uns gefundenen Untersuchungsergebnisse stehen eindeutig im Einklang mit den Befunden, die Winkelmann und Mitarbeiter, sowie Stüttgen und Beydoun bei ihren Untersuchungen mit lokal aufgetragenen Nikotinsäurebenzylestern gefunden haben.
Winkelmann konnte Vorhandensein und auch Aktivität von Kininen im Zusammenhang mit der Entstehung der Nikotinsäureester - Erytheme biochemisch und pharmakologisch eindeutig nachweisen. Interessanterweise wurde bei den Versuchen Winkelmanns der ausgelöste Dermographismus nur bei Acetylsalicylsäuregabe vor dessen Induzierung verhindert, während ein schon bestehender Dermographismus nicht mehr beeinflussbar war.

Ableitend aus der Wirkung der Kinine ist es anzunehmen, daß es sich bei dem Flush ebenso wie bei dem experimentell erzeugtem Dermographismus um eine der möglichen Formen der urticariellen Reaktion handelt, die auf einer direkten

Wirkung auf Gefäßpermeabilität und Gefäßtonus basiert.

Die Inhibition eines Dermographismus unter dem Einfluß von Acetylsalicylsäure wird von den obengenannten Autoren als ein Eingreifen in das Kininsystem gedeutet. Um einen ebensolchen Mechanismus dürfte es sich bei dem Phänomen des Flush Syndroms handeln.

An welchem Ort des Kininsystems die Nikotinsäure und die inhibitorisch wirkende Acetylsalicylsäure eingreifen, ist noch spekulativ.
Während die Acetylsalicylsäure wahrscheinlich das Kallikrein, den Aktivator des Kininsystems hemmt, könnte die Nikotinsäure auf zwei Arten wirken. Einmal könnte es zu einer Zerstörung oder Entleerung der Depots hemmender Faktoren kommen, die für die Nicht- Entstehung permeabilitätswirksamer Globuline verantwortlich sind, oder es könnte zum anderen zu einer direkten Aktivierung permeabilitätswirksamer Globuline wie das Serumkallikrein kommen.

Warum es im Verlauf unserer Untersuchungen nicht in allen Fällen zu einer Inhibition des Flush gekommen ist, ließe sich in einer zu geringen Dosis der hinzugefügten Acetylsalicylsäure erklären.

Die Hemmung des durch Xantinol - nicotinat induzierten Flush unter dem Einfluß von Acetylsalicylsäure dürfte dagegen aber kein Anlaß sein, eine Aufhebung der therapeutischen Wirkung anzunehmen, da nach der Meinung anderer Autoren die Verbesserung der Mikrozirkulation nach Gabe von Complamin auch über eine Erhöhung des ATP

Gehaltes der Erythrozyten und einer damit verbundenen besseren Verformbarkeit und Flexibilität derselben zu erfolgen scheint. Es ist bekannt, daß nur bei einem hohen ATP Gehalt die Erythrozyten in der Lage sind, sich der Weite des Kapillarbettes anzupassen. Greef spricht in diesem Zusammenhang von Xantinol - nicotinat als " Weichmacher " der Erythrozyten.

Abgesehen davon sind vergleichende Untersuchungen von Michel mit ATP und Bradykinin hinsichtlich ihrer Wirkung als gefäßaktive Substanzen sehr interessant. Michel konnte zeigen, daß die gefäßerweiternde Wirkung des Bradykinins weitgehend mit der von ATP vergleichbar ist.

Von der Acetylsalicylsäure ist neben der antiphlogistischen Wirkung bekannt, daß sie eine Verminderung der Thrombozytenadhäsivität und -aggregation bewirkt. Mit dieser Hemmung der Thrombozytenadhäsion wird der Bildung wandständiger Thromben am geschädigten Gefäßendothel und damit einer fortschreitenden Lumeneinengung vorgebeugt.

Eine Beeinflussung der Thrombozytenadhäsivität im Sinne einer Hemmung wurde von Steger auch nach Xantinol - nicotinat beschrieben.

Aus unseren Untersuchungen, einschließlich der Literaturauswertung geht hervor, daß das Flush Syndrom durch Acetylsalicylsäure gehemmt werden kann, ohne daß damit die antiphlogistische Wirkung des Aspirins und die Kreislaufwirkung des Complamins einschließlich der Stoffwechselwirkung beeinträchtigt wird.

Daraus ist zu schließen, daß das Flush Syndrom ein Effekt ist, der als Sonderheit der Beeinflussung der terminalen Strombahn der Haut mit seinem für die Haut spezifischen System anzusehen ist.

Zusammenfassung

Aufgabe dieser Arbeit war es, den sogenannten Flush hinsichtlich seiner Beeinflussung durch Acetylsalicylsäure zu untersuchen.
Das Auftreten eines Flush Syndroms beim Menschen wurde mittels oraler Gaben eines Nikotinsäurepräparates in unterschiedlicher Intensität auf bevorzugten Hautarealen erzielt.
Nach einem genauen Schema wurde zu diesem Nikotinsäurepräparat ein Acetylsalicylsäurehaltiges Medikament ebenfalls oral appliziert, und seine Wirkung auf den Stärkegrad des Flush Syndroms beobachtet.
Weiterhin wurde auf Grund von Literaturhinweisen und zahlreichen Untersuchungen vor allem auf die Rolle der Kinine als mögliche Mediatoren im Zuge des Flush Syndroms hingewiesen.
Die ausgewerteten Beobachtungen, die eine deutliche Beeinflussung des Flush Syndroms im Sinne einer Hemmung erkennen lassen, geben einen weiteren Hinweis für die Richtigkeit dieser Überlegungen.

Literaturverzeichnis

Beydoun, F. — Zur Beeinflussung des durch Nikotinsäureester bedingten Dermographismus durch Noradrenalin. Inaug. Diss. der Med. Fakultät der FU Berlin (I97I)

Boissonas, R. A. et al.: Synthesis and Biological Activity of Peptides Related to Bradykinin Experimentia 26: 326, (I960)

Brenner, G. — Beeinflußbarkeit des ATP Gehaltes menschlicher und tierischer Erythrozyten in vivo und in vitro durch Xantinol - nicotinat. Arzneim. Forsch. 23, 562-566 (I973)

Brenner, G. und H. Brenner — Die Einwirkung von Xantinol - nicotinat auf den Stoffwechsel des Gehirns. Arzneim. Forsch. 22, 754-759 (I972)

Code, c. F. — Histamine content of blood of guinea pigs and dogs during the anaphylactic shock. Amer. J. Physiol. I27: 78-82 (I939)

Collier, J. and A. Holgate, M. Schachter, Patricia G. Shorley
An apparent bronchoconstrictor action of Bradykinin and its suppression by some anti - inflammatory agents.
J. Physiol. 159: 54P - 55P (1959)

Collier, J., and P.G. Shorley
Analgesic Antipyretic Drugs as Antagonists of Bradykinin.
Brit. J. Pharmacol. 15: 601-610 (1960)

DeLeus, F. , Winkelmann, R. K.
Kinins in Cold Urticaria
Arch. Dermat. Vol. 98, 67-74 (1968)

Ehringer, H.
et al.: Über die Wirkung von synthetischem Bradykinin auf die Durchblutung der Extremitäten des Menschen.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 19, C 66, (1961)

Greef, K.
Allgemeine Gesichtspunkte zur Pharmakotherapie.
in: "Gefäßerkrankungen", Gerhard Witzstrock Verlag, Baaden-Baaden, Brüssel, 159 - 165 (1974)

Hahn,F., H. Giertz, W. Schmutzler:
Studien über die anaphylaktische und anaphylaktoide Histaminfreisetzung in der Meerschweinchenlunge.
Int. Arch. Allergy 18: 62 - 74 (1961)

Heim, E. und H. Storck: Untersuchungen über die Wirkung von Complamin auf den Gesamtkreislauf und die periphere Hautdurchblutung. Therap. Umschau XVIII, 474-477 (I96I)

Hoffmann E. Das kapillarmikroskopische Bild an Nagelwall und Lippe unter intravenöser Infusion mit Complamin. Inaug. Diss. der Med. Fakultät Frankfurt / Main (I968)

Kierland, R. R.: "Certain Stigmata Associated With Atopic Dermatitis", in Atopic Dermatitis, R.L. Baer, (ed), Philadelphia: J.P. Lipincott Co., pp 43 - 55 (I955)

Michel, S. A. Vergleichende Untersuchungen mit ATP und Bradykinin hinsichtlich ihrer Wirkung als gefäßaktive Substanzen. Inaug. Diss. der Med. Fakultät der Universität zu München (I964)

Rocha E Silva, M. et al.: Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle-stimulating factor released from plasma globulin by snake vernoms and by trypsin. Amer. J. Physiol. I56: 26I-273 (I949)

Rocha E Silva, M. Potentiation of duration of the vasodilator effekt of bradykinin by sympatholytic drugs and by Reserpine. J. Pharmacol. and Experimental Therap. I28: 2I7-225 (I960)

Rogala, E. Changes in the volume of extracellular fluid in the course of anaphylactic shock. Arch. Immunol. Ther. exp. I2: 396 (I964)

Rothman, S., and R. E. Bloom : The Increased Vasoconstrictor Tendency in Atopic Dermatitis. Arch. Belg. Derm. Syph. I3: 300-309 (I957)

Schneider K.H. Das Kapillarbett der Lippenschleimhaut bei lokaler Applikation sowie intracutaner und intravenöser Injektion vasoaktiver Medikamente. Inaug. Diss. der Med. Fakultät der Universität Frankfurt (I968)

Steger, W. Die Beeinflussung des Plättchenagglutinationstestes durch Xantinol - nicotinat. Med. Welt 24, 30I-304 (I963)

Stüttgen, G., Gigli, I., und P. Harth : Zur Verteilung und Hemmung esterolytischer Dermoproteinasen beim Menschen. Arch. klin. exp. Derm. 235, 9-I5 (I969)

Tronnier, H. — Pharmakotherapie der Haut und ihrer Anhangsgebilde. aus: Klin. Pharmakologie und Pharmakotherapie. Kümmele, Garett, Spitzy. München, Berlin, Wien, (I97I)

Winkelmann, R. K., Wilhelmj, C. M. and F. A. Horner : — Experimental Studies on Dermographism. Arch. Dermat. Vol. 92: 436-442 (I965)

Wood, P. H. N. — Salicylates. Bull. Rheum. Dis. I3, 297-300 (I963)

Illig, L. — Die terminale Strombahn Band I, Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (I96I)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin zur Promotionsprüfung eingereichten Arbeit mit dem Titel

" Zur Beeinflussung des sogenannten "Flush"s nach Nikotinsäurepräparaten durch Acetylsalicylsäure "

in der Universitäts - Hautklinik unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. Günter Stüttgen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe an keiner in - und ausländischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in keinem Publikationsorgan veröffentlicht.

Berlin, den

Hiermit bedanke ich mich bei Herrn Prof.Dr.med.G.Stüttgen für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen, die er mir während der Abfassung der Arbeit zuteil werden ließ.

Außerdem möchte ich mich bei den Ärzten und Schwestern der Hautklinik im Rudolf-Virchow-Krankenhaus für ihre Hilfe bedanken.

Lebenslauf

Am 24. März 1945 wurde ich als viertes von sechs Kindern des Arztes Dr. med. Karl Credner und seiner Ehefrau in Laage/ Mecklenburg geboren.

Von Ostern 1953 bis 1959 besuchte ich die Volksschulen in Hann Münden, Siegburg und Berlin.
Am 23. Februar 1967 bestand ich in der Georg - Herwegh Oberschule in Berlin-Hermsdorf die Reifeprüfung.

Zum Wintersemester 1967/68 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität in Berlin.

Am 7. März 1974 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Nach Absolvierung der Medizinalassistentenzeit bin ich seit dem 1.Juli 1975 als Assistenzarzt der Anästhesie Abteilung im St. Gertrauden Krankenhaus in Berlin Wilmersdorf tätig.